

폐장의 허혈-재관류 손상과 세포간부착물질-1 의 발현

성 속 환* · 김 영 태* · 김 문 수* · 이 재 익* · 강 문 철* · 서 정 욱**

= Abstract =

Expression of Intercellular Adhesion Molecule-1 after Ischemia Reperfusion Injury of the Canine Lung

Sook Whan Sung, M.D.*, Young Tae Kim, M.D.*, Mun Soo Kim, M.D.*, Jae Ik Lee, M.D.*, Moon Chul Kang, M.D.*, Jeong Wook Seo, M.D.**

Background: Predicting the important role of intercellular adhesion molecule-1 expression on the acute ischemia-reperfusion injury, we set out to demonstrate it by assessing the degree of expression of ICAM-1 after warm ischemia-reperfusion in canine unilateral lung ischemia model. **Material and Method:** Left unilateral lung ischemia was induced by clamping the left hilum for 100 minutes in seven adult mongrel dogs. After reperfusion, various hemodynamic parameters and blood gases were analyzed for 4 hours, while intermittently clamping the right hilum in order to allow observation of the injured left lung function. The pulmonary venous blood was collected serially to measure TNF- α and cICAM-1 level. After 4 hours of reperfusion, the lung tissue was biopsied to assess ICAM-1 expression, and to measure tissue malondialdehyde(MDA) and ATP level. **Result:** The parameters including arterial oxygen partial pressure, pulmonary vascular resistance and tissue MDA and ATP level suggested severe lung damage. Serum TNF- α level was 8.76 ± 2.37 ng/ml at 60 minutes after reperfusion and decreased thereafter. The cICAM-1 level showed no change after the reperfusion during the experiment. The tissue ICAM-1 expression was confirmed in 5 dogs. **Conclusion:** The increase of TNF- α level and expression of tissue ICAM-1 were demonstrated after ischemia reperfusion injury in canine lung model. However, the difference in expression time of each component suggested that the blockage against ICAM-1 should be performed within 4 hours, and the blockage of TNF- α should be done within 60 minutes to achieve prevention of acute ischemia-reperfusion injury.

(Korean Thorac Cardiovasc Surg 2002;35:87-93)

Key words: 1. Reperfusion injury
2. Organ preservation
3. Adhesion molecules

*서울대학교병원 흉부외과, 서울대학교 의과대학 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine

**서울대학교병원 병리과, 서울대학교 의과대학 병리학교실

Department of Pathology, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine

† 이 논문은 1997년도 서울대학교병원 대형공동 연구비 지원에 의하여 연구되었음.

‡ This paper was supported by a grant no 03-1997-0602 from the SNUH Research Fund

논문접수일 : 2001년 10월 10일 심사통과일 : 2001년 12월 8일

책임저자 : 성속환(110-744) 서울특별시 종로구 연건동 28번지, 서울대학교 의과대학 흉부외과학교실. (Tel) 02-760-3637, (Fax) 02-764-3664

E-mail: swsung@snu.ac.kr

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

서 론

장기 이식에서 허혈 재관류 손상은 이식된 장기의 손상 및 초기 장기 기능 저하에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있는데, 여러 연구 결과에 의하면 저온 허혈 시간 및 장기 보존액의 성분이 장기 이식 후 백혈구-혈관내피세포간의 상호 작용에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다¹⁻³. 이러한 백혈구-혈관내피세포간의 상호 작용의 중요 기전으로 알려져 있는 초기 세포부착물질 의존 백혈구 부착(early adhesion molecule-dependent leucocyte adherence)은 장기이식의 초기 장기 실패의 기전으로도 작용할 가능성이 있다고 밝혀지고 있고⁴, 또한 세포부착물질은 장기 거부반응에도 관계하는 것으로 알려져 있어^{5,6} 최근에는 장기 이식 분야에서도 세포부착물질이 미치는 영향에 관한 연구가 매우 활발히 진행되고 있다. 본 연구에서는 이와 같은 세포부착물질이 활성화가 폐장 이식 수술시의 1~4 시간 이내에 나타나는 급성 허혈-재관류 손상 기전에서도 중요한 역할을 하리라고 가설을 세우고 이를 동물실험으로 증명하고자 하였다. 잡견의 폐장에서 허혈-재관류 손상을 유도한 후 부착물질의 활성화 정도와 장기의 기능을 동시에 평가하여 실제로 부착물질의 증가에 의한 염증반응과 장기 기능 저하 현상 사이에 밀접한 관계가 있는지를 관찰하였다.

대상 및 방법

체중 15~20 kg의 잡견(mongrel dog) 7마리를 체중 당 20 mg의 티오펜탈소듐(thiopental sodium)을 정맥 주사하여 마취 후 기관 내 삽관하고, 티오펜탈소듐을 20 mg/kg/hr로 연속 정맥주사 하여 마취를 유지하였다. 실험견을 앙와위로 고정하고 심전도 전극을 사지에 붙여 심전도와 심박수를 모니터 하였다. 분시 환기량(minute ventilation) 120 ml/kg, 분당 호흡수 15회, 흡입 산소 농도 80%, 호기말 양압 3 cmH₂O로 인공 호흡하였다(Servo ventilator 900C, Siemens-Elema Ab., Sweden). 우측 고동맥에 도관을 삽관한 뒤 생리 측정기(TA6000 Micropulsing, Gould instrument, U.S.A.)에 연결하여 지속적으로 혈압을 측정하였다. 경흉골 양측 전개흉(transsternal bilateral anterior thoracotomy)을 시행하고 좌측 폐문부의 좌 폐동맥, 좌 폐정맥, 좌측 기관지를 각각 박리하여 테이프를 걸었다. 우측 폐문부는 한꺼번에 테이프를 걸어 간헐적으로 우측 폐를 차단할 수 있게 하였고, 심장 아래에 위치한 부엽(accessory lobe)은 혈관 겹자로 미리 차단하였다. 심낭을 절개한 후 헤파린 100 IU/kg를 정맥 주사한 뒤 좌심방이를 통하여 좌심방에 삽관하여 좌심방압을 연속 측정하였다. 주 폐동맥에 3Fr. 소이용 열회석 도관(3Fr. pediatric thermolulion

catheter, American Edwards Laboratories, U.S.A.)을 삽관하여 폐동맥압을 연속 측정하였고, 우심방 도관을 우심방이를 통하여 삽관하여 중심 정맥압 측정과 심박출량 측정 시 식염수 주입로로 사용하였다. 거치한 도관들을 통해 동맥압, 폐동맥압, 좌심방압, 중심 정맥압, 기관내압을 생리측정기로 측정하고, 열회석법으로 심박출량을 3번 측정하여(Oximetrix 3, Abbott laboratories, U.S.A.) 평균값을 취하였다. 좌심방 도관을 통해 혈액을 채취하여 동맥혈 가스 분석을 시행하였고(16200-06, Instrumentation Lab, Italy), 일부는 혈장분리 후 액체 질소에 넣어 급냉동한 뒤 -70℃ 냉동고에 보관하였다가 TNF- α 및 cICAM-1 농도를 측정하였다. 폐동맥 도관을 통해 채취한 혈액으로 혼합 정맥혈 가스 분석을 마찬가지로 시행하였다. 좌상엽에서 폐 조직을 떼어 액체 질소에 넣어 급냉동한 뒤 -70℃ 냉동고에 보관하였다. 우측 폐문부에 거치한 테이프를 5분간 조여 좌측 폐로만 환기 및 관류가 되도록 한 뒤 마찬가지로 측정을 반복하였다.

일측 폐 환기 시는 분시 환기량은 그대로 유지하면서 분당 호흡수를 20회로 늘려 좌측 폐의 과팽창을 막았다. 허혈 전 자료를 측정한 후 100% 질소를 이용하여 30초간 10회 인공호흡을 한 후 중등도의 팽창 상태에서 좌측 기관지에 거치한 테이프를 걸찰하였고, 폐동맥, 폐정맥 순으로 걸찰하여 좌측 폐 허혈을 유도하였다. 허혈 기간 동안 좌측 폐를 따듯한 식염수를 적신 천으로 감싸고 그 위를 비닐로 덮은 뒤 온열기를 이용하여 36~39℃가 유지되도록 하였다. 100분간의 허혈 후 좌측 폐문부 걸찰 테이프를 폐정맥, 폐동맥, 기관지 순으로 풀어 재관류 시켰다. 재관류 시작 후 30분, 60분, 120분, 180분, 240분에 각각 전술한 방법으로 우측 폐문부를 5분간 차단하면서 각 자료를 측정하였고, 폐정맥혈 일부는 혈장분리후 액체 질소에 넣어 급 냉동한 뒤 -70℃ 냉동고에 보관하였다가 TNF- α 및 cICAM-1 농도를 측정하였다. 실험 종료 후 폐 조직 일부를 생검하여 폐 조직 수분 함량, 조직 내 지방 산화물과(malonedialdehyde; MDA) ATP양을 측정하고, 광학 현미경 소견을 관찰하였으며 면역형광염색법으로 혈관내피세포의 ICAM-1 발현 양상을 관찰하였다. 자료는 평균±표준 오차로 표시하였으며, 분석은 PC-SAS 6.12를 이용하였고 유의 수준은 0.05를 기준으로 하였다.

결 과

1. 가스 교환능 및 혈액학

동맥혈 산소 분압은 허혈 전 303 ± 33 mmHg에서 재관류 30분에 131 ± 38 mmHg까지 감소하였다가 서서히 증가하여 실험을 종료한 4시간에는 164 ± 46 mmHg로 회복되는 양상을 보였다(Fig. 1). 폐혈관저항은 허혈 전 1288 ± 314 dyne \cdot sec \cdot cm⁻⁵

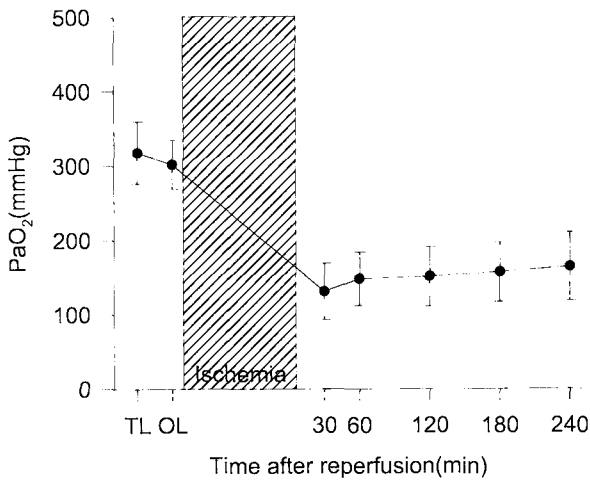


Fig. 1. Changes in arterial oxygen partial pressure(PaO₂). (TL, two lung ventilation; OL, left one lung ventilation and perfusion).

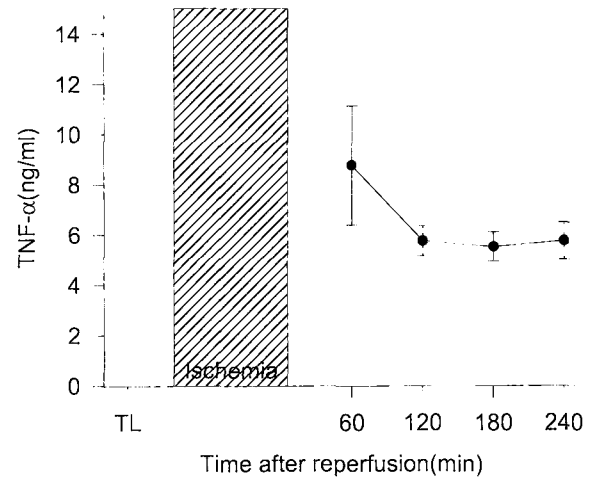


Fig. 3. Changes in tumor necrosis factor-alpha(TNF- α). (TL, two lung ventilation; OL, left one lung ventilation and perfusion).

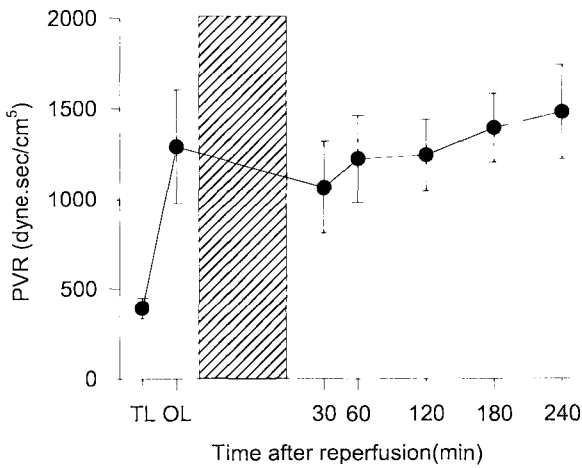


Fig. 2. Changes in pulmonary vascular resistance(PVR). (TL, two lung ventilation; OL, left one lung ventilation and perfusion).

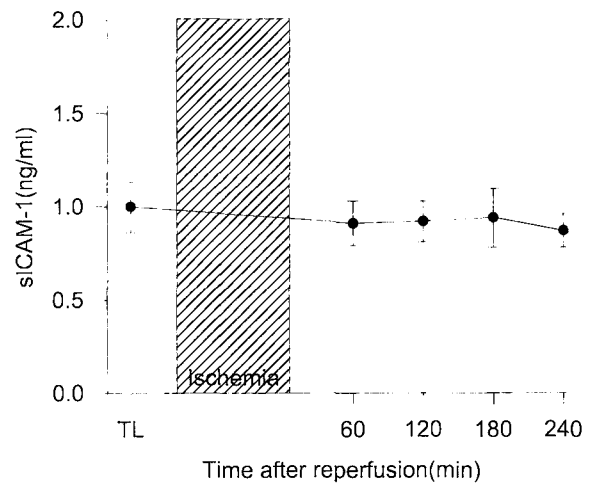


Fig. 4. Changes in circulating intercellular adhesion molecule-1(ciCAM-1). (TL, two lung ventilation; OL, left one lung ventilation and perfusion).

에서 재관류 후 서서히 증가하여 재관류 4시간에는 1476 ± 261 dyne · sec · cm⁵ 까지 측정되었다(Fig. 2).

2. Circulating ICAM-1(ciCAM-1) 및 TNF- α

TNF- α 는 재관류 1시간에 8.76 ± 2.37 ng/ml으로 최고치를 보인 후 빠르게 감소하여 2시간에 5.76 ± 0.60 ng/ml로 측정되었고 실험 종료까지 낮은 값을 보였다(Fig. 3). ciCAM-1은 허혈 전 및 재관류 후 변화가 없었다(Fig. 4).

3. 지방 산화물 및 ATP

4시간 재관류 후 측정된 조직 내 MDA양은 0.45 ± 0.06 μ M

으로 높게 측정되었고, 조직 내 ATP양은 0.50 ± 0.08 μ M/g으로 감소된 소견을 보였다.

4. 조직 검사

폐 생검 조직의 광학 현미경 소견은 혈관 주위 호중구 침윤, 모세 혈관 출혈과 간질 내 울혈 등이 관찰되어 심한 염증 반응을 보였다(Fig. 5).

5. ICAM-1 면역형광 염색

면역형광염색법을 이용한 혈관내피세포의 ICAM-1 염색은

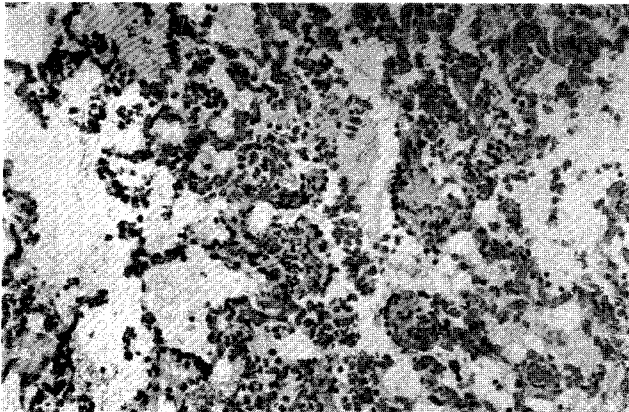


Fig. 5. Photomicrographs show damaged lung tissue. Note perivascular infiltration of neutrophils, capillary hemorrhage and interstitial congestion($\times 200$).

2마리에서는 허혈 전, 후의 차이가 발견되지 않았으나, 3마리에서는 허혈-재관류 손상 후 ICAM-1 발현이 관찰되었고 (Fig. 6), 2마리에서는 그 발현 양상이 허혈 전에 비해 매우 뚜렷하였다(Fig 7).

고 찰

최근 10여년간 여러 연구에 의해 세포간의 상호작용을 매개해주는 역할을 하는 다양한 세포간부착물질이 밝혀지고, 분자생물학의 발달로 그 구조가 알려지면서 비단 기초 연구에서 뿐 아니라 폐혈증, 속, 허혈-재관류 손상, 장기 이식, 동맥경화증, 혈관 전색증 및 암세포 전이 등 세포간의 상호 작용이 관여할 것으로 생각되는 다양한 임상현상에서 세포간부착물질이 어떠한 역할을 하는지에 관한 연구가 매우 활발해지고 있다.

세포간부착물질은 그 생화학적 구조에 따라 인테그린(integrins), 면역글로부린 유전자군(immunoglobulin-like proteins; immunoglobulin gene superfamily), 카데린(cadherins) 셀렉틴(selectins) 등 크게 네 가지 그룹으로 나뉘는데 본 연구에서 관찰한 세포간부착물질-1(Intercellular adhesion molecules; ICAM-1)은 그 중 면역글로부린 유전자군에 속한다. ICAM-1은 정상적으로는 혈관내피세포에서 매우 낮은 농도로 존재하나, 감마인터페론(interferon gamma), TNF-alpha, 인터류킨 1 베타(interleukin 1 beta) 또는 세포내독소(endotoxin; lipopolysaccharide) 등의 자극을 받으면 증가하여 백혈구 표면에 발현한 인테그린과 결합하여 백혈구-혈관내피세포 상호작용을 일으켜 염증-면역반응을 초래하는 것으로 알려져 있다^{7,8)}.

허혈-재관류 손상에 백혈구 활성화(activation), 백혈구 부착

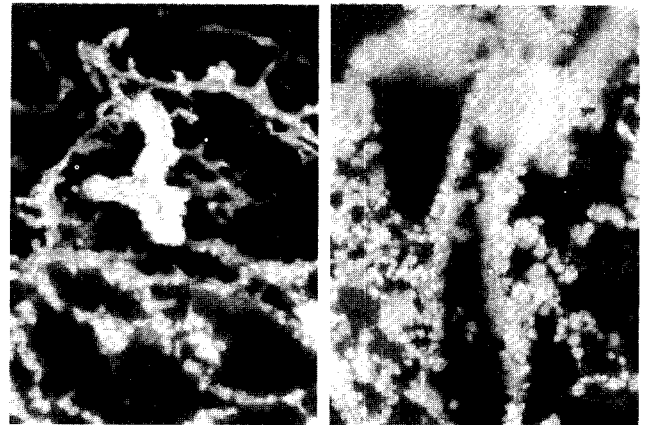


Fig. 6. Moderate expression was noticed at vascular endothelial cells in case number 5: comparison between pre- and post-reperfusion injury(A, B respectively). Immunohistofluorescence staining of ICAM-1 taken at the same magnification($\times 400$).

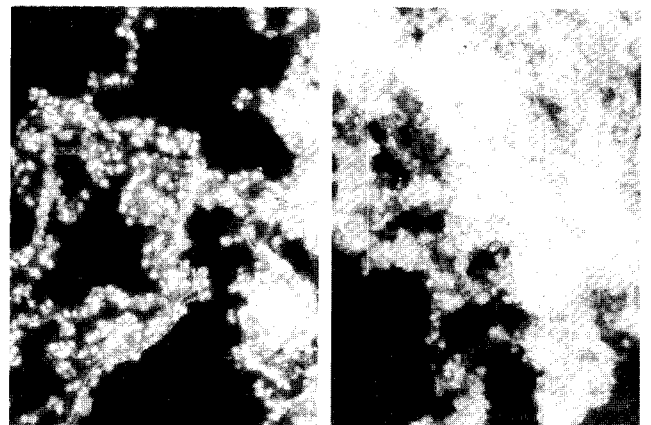


Fig. 7. Strong expression was noticed at vascular endothelial cells in case number 6: comparison between pre- and post-reperfusion injury(A, B respectively). Immunohistofluorescence staining of ICAM-1 taken at the same magnification ($\times 400$).

(adhesion), 백혈구 이동(transmigration)이 중요한 역할을 한다는 증거는 많이 제시되어 왔다^{9,10)}. Menger 등은 근육에서 허혈-재관류시 미세혈관에서 백혈구 매개 염증반응이 일어나는 소위 reflow-paradox를 관찰하였고¹¹⁾, 그 밖의 장기에서도 이러한 현상이 관찰되었다고 하였다¹²⁻¹⁴⁾. 이러한 이론은 백혈구를 제거한 경우 재관류시 허혈에 의한 손상을 막을 수 있음을 실험적으로도 증명한 연구 결과에서도 증명되고 있다^{15,16)}.

최근에는 모노클론항체(monoclonal antibody)를 이용하여 각 세포간부착물질의 역할을 밝히는 연구가 활발히 진행되고 있는데, 이러한 연구에 의하면 단순한 백혈구 정체

(stasis)는 관류압이나 백혈구 혹은 혈관내피세포의 모양변화에 의해 모세혈관 내에서 일어나는 반면, 세포간부착물질이 관여하는 백혈구 축적(accumulation)은 모세혈관 후 미세 정맥에서 주로 일어나는 것으로 알려졌다^{17,18)}. 간장의 허혈 손상 모델에서 ICAM-1의 모노클론 항체를 이용하여 백혈구-혈관내피세포 상호작용을 억제한 경우 백혈구 롤링(leucocyte rolling)과 같은 ICAM-1 작용 이전 단계까지 억제되는 것을 관찰할 수 있는데 이러한 현상은 그 작용기전이 ICAM-1에 의하여 혈관내피세포에 단단히 결합된 백혈구로부터 활성화 산소 매개체 등이 분비되어 셀렉틴이 매개하는 일차 결합과정을 유도하여 다른 백혈구의 결합을 돕기 때문으로 설명할 수 있다^{19,20)}. 따라서 ICAM-1 항체를 부여함으로써 이러한 백혈구 매개 재관류 손상을 막을 수 있다는 이론이다.

폐장의 경우에는 다른 기관에 비해 모세혈관이 매우 발달한 기관으로 이러한 세포부착물질에 의해 매개되는 허혈-재관류 손상에 특히 취약하리라 추측할 수 있다. Steinberg 등은 폐장의 허혈-재관류 손상 모델에 L-selectin, E-selectin 항체를 주입하여 초기 폐기능의 저하를 줄일 수 있었다고 보고하였고²¹⁾, DeMeester 등은 쥐를 이용한 폐이식 후 심한 재관류손상 모델에서 ICAM-1이 재관류 손상에 중요한 역할을 하나 lymphocyte function associated antigen-1(LFA-1)이나 macrophage-1 antigen(Mac-1) 등 다른 항체의 역할도 억제하여야 폐손상을 줄일 수 있다고 주장하였다²²⁾.

Colletti 등은 간장의 허혈 손상 모델에서 간장 및 폐장의 ICAM-1의 증가와 그에 따른 폐장의 손상이 TNF에 의해 유발되는 것을 관찰하여 TNF가 ICAM-1을 증가(up-regulation)시키는 중요한 역할을 한다고 주장하였다²³⁾. 그러나 이러한 싸이토카인과 세포부착물질의 상호관계는 아직 명확하게 규명되지 않은 상태이고, 또 그 발현 시간에 대한 정확한 규명은 되지 않고 있는 형편이다. Serrick 등은 폐장의 동종 이식 시 다른 싸이토카인들과 더불어 TNF- α 도 증가한다²⁴⁾, 폐장의 자가이식모델을 통하여 허혈-재관류 손상만을 유발시킨 경우에는 TNF- α 가 증가하지 않는다고 보고하였다²⁵⁾. 본 연구에서는 TNF- α 농도가 재관류 60분에 최고값을 보인 후 감소하여 혈액내 TNF- α 가 재관류 후 1시간 이내에 증가함을 알 수 있었다. 이러한 결과는 Khimenko 등이 쥐의 허혈-재관류 모델에서 TNF- α 농도가 재관류 30~60분내에 증가함을 관찰한 결과와 일치하여²⁶⁾ TNF- α 는 폐장의 재관류 손상시 초기에 증가하여 작용하리라 추측할 수 있었다. ICAM-1의 경우에는 그 발현 시간이 비교적 늦은 것으로 보고되고 있는데 Hasegawa 등은 48시간 폐장을 저온허혈 보관하였을 경우에는 ICAM-1이 증가하지 않는다는 것을 관찰하였으나²⁷⁾, Yamazaki 등은 30분간의 온열허혈 손상을 받은 심장의 경우 재관류 후 8~96 시간에 ICAM-1이 증가함을 보고

하였고²⁸⁾, Nolte 등은 쥐의 피부에 3시간의 온열허혈을 유발한 후 재관류 2시간에 ICAM-1이 증가함을 보고하여²⁹⁾ 허혈-재관류 후 수시간 이내에 ICAM-1이 발현함을 시사하였다. ICAM-1 항체를 재관류 손상을 방지하기 위해 사용하려는 경우 ICAM-1의 발현시기를 아는 것은 매우 중요하다. DeMeester 등이 쥐 폐장이식 실험에서 ICAM-1 항체를 이식 폐 모종액에 첨가하고, 또한 재관류 직전에 투여하여 혈관내피세포에 정상적으로 존재하는 ICAM-1을 억제하려하였으나 ICAM-1 항체만의 투여로는 폐손상을 줄이기에 부족하다고 보고하였다²²⁾. 본 실험의 결과로는 재관류 4시간에 7레중 5레에서 조직내 ICAM-1의 발현을 증명할 수 있어서 폐장의 혈관내피세포의 ICAM-1은 재관류 후 적어도 4시간 이내에 시작됨을 밝힐 수 있었다. 이러한 결과는 ICAM-1 항체를 이용하여 폐손상을 막기 위해서는 적어도 재관류 4시간 이내에 사용하기 시작하여야 함을 시사하였다. 그러나 본 실험에서 각 시간대 별 조직 내 ICAM-1 발현을 관찰하지는 못하여 그 발현의 시작 시간을 정확하게 규명하지 못하였다. 그러나 혈액 내 ICAM-1(cICAM-1)은 재관류 4시간 이내에 나타나지 않아 아마도 재관류 4시간 이내에는 ICAM-1의 발현 정도가 매우 높지는 않을 것을 시사하였다.

결론

폐장의 허혈-재관류 손상 시 TNF- α 가 재관류 1시간 이내에 증가하였고, 혈관내피세포에 ICAM-1이 4시간 이내에 발현하지만 혈액 내 cICAM-1은 증가하지 않음을 관찰하여, 폐장의 허혈-재관류 손상 시 싸이토카인과 세포간부착물질이 증가하나 그 증가 시기에 차이가 있음을 밝혔다. 이러한 결과는 TNF- α 등의 싸이토카인에 의해 매개되는 기전은 재관류 직후 1시간 이내에 차단하여야 하나, ICAM-1 항체 등 세포간부착물질을 억제하기 위한 치료는 재관류 4시간 이내에 사용하여야 함을 시사하였다.

참고 문헌

1. Marzi I, Kneec J, Bühren V, Menger M, Trentz O. Reduction by superoxide dismutase of leukocyte-endothelial adherence after liver transplantation. *Surgery* 1992;111:90-7.
2. Post S, Palma P, Rentsch M, Gonzalez AP, Menger MD. Differential impact of Carolina rinse and University of Wisconsin solutions on microcirculation, leukocyte adhesion, Kupffer cell activity, and biliary excretion after liver transplantation. *Hepatology* 1993;18:1490-7.
3. Post S, Rentsch M, Gonzalez AP, Palma P, Otto G, Menger MD. Effects of Carolina rinse and adenosine rinse on

- microvascular perfusion and intrahepatic leukocyte-endothelial interaction after liver transplantation in the rat.* Transplantation 1993;55:972-7.
4. Monden K, Arai S, Ishiguro S, et al. *Involvement of ICAM-1 expression on sinusoidal endothelial cell and neutrophil adherence in the reperfusion injury of cold-preserved livers.* Transplant Proc 1995;27:759-61.
 5. Halloran PF, Broski AP, Batiuk TD, Madrenas J. *The molecular immunology of acute rejection: an overview.* Transplant Immunol 1993;1:3-27.
 6. Heemann UW, Tullius SG, Azuma H, Kupiec-Weglinsky J, Tilney NL. *Adhesion molecules and transplantation.* Ann Surg 1994;219:4-12.
 7. Marlin SD, Springer TA. *Purified intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1) is a ligand for lymphocyte function-associated antigen 1(LFA-1).* Cell 1987;51:813-19.
 8. Diamond MS, Staunton DE, Marlin SD, Springer TA. *Binding of the integrin Mac-1(CD11b/CD18) to the third immunoglobulin-like domain of ICAM-1(CD54) and its regulation by glycosylation.* Cell 1991;65:961-71.
 9. Menger MD, Steiner D, Messmer K. *Microvascular ischemia-reperfusion injury in striated muscle: significance of 'no-reflow'.* Am J Physiol 1992;263:H1892-900.
 10. Vollmar B, Glasz J, Leiderer R, Post S, Menger MD. *Hepatic microcirculatory perfusion failure is a determinant of liver dysfunction in warm ischemia-reperfusion.* Am J Pathol 1994;145:1421-31.
 11. Menger MD, Pelikan S, Steiner D, Messmer K. *Microvascular ischemia-reperfusion injury in striated muscle: significance of 'reflow-paradox'.* Am J Physiol 1992;263:H1901-6.
 12. Granger DN. *Role of xanthine oxidase and granulocytes in ischemia-reperfusion injury.* Am J Physiol 1988; 255: H1269-75.
 13. Granger DN, Benoit JN, Suzuki M, Grisham MB. *Leukocyte adherence to venular endothelium during ischemia-reperfusion.* Am J Physiol 1989;257:G683-8.
 14. Vollmar B, Menger MD, Glasz J, Leiderer R, Messmer K. *Impact of leukocyte-endothelial cell interaction in hepatic ischemia-reperfusion injury.* Am J Physiol 1994;267:G786-93.
 15. Jaeschke H, Farhood A, Smith CW. *Neutrophils contribute to ischemia/reperfusion injury in rat liver in vivo.* FASEB J 1990;4:3355-9.
 16. Barroso-Aranda J, Schmid-Schonbein GW, Zweifach BW, Engler RL. *Granulocytes and no-reflow phenomenon in irreversible hemorrhagic shock.* Circ Res 1988;63:437-47.
 17. Nolte D, Hecht R, Schmid P, et al. *Role of Mac-1 and ICAM-1 in ischemia-reperfusion injury in a microcirculation model of BALB/C-mice.* Am J Physiol 1994; 267:H1320-8.
 18. Vollmar B, Glasz J, Menger MD, Messmer K. *Leukocytes contribute to hepatic ischemia/reperfusion injury via intercellular adhesion molecule-1-mediated venular adherence.* Surgery 1995;117:195-200.
 19. Patel KD, Zimmerman GA, Prescott SM, McEver RP, McIntyre TM. *Oxygen radicals induce human endothelial cells to express GMP-140 and bind neutrophils.* J Cell Biol 1991;112:749-59.
 20. Bargatze RF, Kurk S, Butcher EC, Jutila MA. *Neutrophils roll on adherent neutrophils bound to cytokine-induced endothelial cells via L-selectin on the rolling cells.* J Exp Med 1994;180:1785-92.
 21. Steinberg JB, Mao H, Niles SD, Jutila MA, Kapelanski DP. *Survival in lung reperfusion injury is improved by an antibody that binds and inhibits L- and E-selectin.* J Heart Lung Transplant 1994;13:306-18.
 22. DeMeester SR, Molinari MA, Shiraiishi T, et al. *Attenuation of rat lung isograft reperfusion injury with a combination of anti-ICAM-1 and anti- β 2 integrin monoclonal antibodies.* Transplantation 1996;62:1477-85.
 23. Colletti LM, Cortis A, Lukacs N, et al. *Tumor necrosis factor up-regulates intercellular adhesion molecule 1, which is important in the neutrophil-dependent lung and liver injury associated with hepatic ischemia and reperfusion injury.* Shock 1998;10:182-91.
 24. Serrick C, Adoumie R, Giaid A, Shennib H. *The early release of interleukin 2, tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma after ischemia reperfusion injury in the lung allograft.* Transplantation 1994;58:1158-62.
 25. Serrick C, Franchesca SL, Giaid A, Shennib H. *Cytokine interleukin-2, tumor necrosis factor-alpha, and interferon-gamma release after ischemia reperfusion injury in a novel lung autograft animal model.* Am J Respir Crit Care Med 1995;152:277-82.
 26. Khimenko PL, Bagby GJ, Fuseler J, Taylor AE. *Tumor necrosis factor-alpha in ischemia and reperfusion injury in rat lungs.* J Appl Physiol 1998;85:2005-11.
 27. Hasegawa S, Ritter JH, Patterson GA, et al. *Expression of intercellular and vascular cell adhesion molecules and class II major histocompatibility antigens in human lungs.* J Heart Lung Transplant 1995;14:897-901.
 28. Yamazaki T, Seko Y, Tamatani T, et al. *Expression of intercellular adhesion molecule-1 in rat heart with ischemia reperfusion and limitation of infarct size by treatment with antibodies against cell adhesion molecules.* Am J Pathol 1993;143:410-7.
 29. Nolte D, Hecht R, Schmid P, et al. *Role of Mac-1 and ICAM-1 in ischemia-reperfusion injury in a microcirculation model of BALB/C mice.* Am J Physiol 1994; 267:H1320-1.

=국문초록=

배경: 폐장 이식 수술 시 필연적으로 1~4 시간 이내에 나타나는 급성 허혈-재관류 손상 기전에 세포간부착물질의 활성화가 중요한 역할을 하리라는 가설을 세우고 동물실험을 통해 폐장에서 허혈-재관류를 유도한 후 세포간부착물질의 활성화 정도와 장기의 기능을 동시에 평가하여 실제로 세포간부착물질의 증가에 의한 염증반응과 장기 기능 저하 현상 사이에 밀접한 관계가 있는지를 증명하고자 하였다. **대상 및 방법:** 체중 15~20 kg의 잡견 7마리를 사용하여 좌측 폐분부를 차단하여 좌측 폐 온열 허혈을 100분간 유발시킨 후 재관류 시켰다. 재관류 후 4 시간 동안 우측 폐분부를 간헐적으로 차단하면서 허혈시킨 좌측 폐 단독으로의 가스교환능, 혈역학적 변수, 호흡 역학적 변수를 측정하고, 각 시간대 별로 폐정맥혈 내 TNF- α 및 cICAM-1 농도를 측정하였다. 실험 종료 후 폐 조직 일부를 생검하여 폐 조직 수분 함량, 조직 내 지방 산화물과 (malonedialdehyde; MDA) ATP양을 측정하고, 광학 현미경 소견 및 면역형광염색법으로 혈관내피세포의 ICAM-1 발현 양상을 관찰하였다. **결과:** 동맥혈 산소 분압, 폐혈관저항 및 조직검사, 조직 내 MDA 농도와 ATP 농도는 폐손상 소견을 나타내었다. TNF- α 는 재관류 1시간에 8.76 ± 2.37 ng/ml으로 최고치를 보인 후 빠르게 감소하였으나 cICAM-1은 변화가 없었다. 면역형광염색법을 이용한 혈관내피세포의 ICAM-1 염색은 2마리에서는 허혈 전, 후의 차이가 발견되지 않았으나, 3마리에서는 허혈-재관류 손상 후 ICAM-1 발현이 관찰되었고, 2마리에서는 그 발현 양상이 허혈 전에 비해 매우 뚜렷하였다. **결론:** 이상의 결과에서 폐장의 허혈-재관류 손상 시 싸이토카인과 세포부착물질이 증가하나 그 증가 시기에 차이가 있음을 밝혔다. 이러한 결과는 TNF- α 등의 싸이토카인에 의해 매개되는 기전은 재관류 직후 1시간 이내에 차단하여야 하나, ICAM-1 항체 등 세포부착물질을 억제하기 위한 치료는 재관류 4시간 이내에 사용하여야 함을 시사하였다.

중심 단어: 허혈-재관류 손상, 폐장, 세포간부착물질-1